

**PENGHANTARAN METRONIDAZOLE DENGAN KOMBINASI
KITOSAN DAN NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA
DALAM HIDROGEL MUKOADHESIF**

NASKAH PUBLIKASI



Oleh:

AGUS STYAWAN

I21111017

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK**

2016

**PENGHANTARAN METRONIDAZOLE DENGAN KOMBINASI
KITOSAN DAN NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA
DALAM HIDROGEL MUKOADHESIF**

NASKAH PUBLIKASI

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi
(S. Farm) Pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura**



**Oleh:
AGUS STYAWAN
I21111017**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2016**

NASKAH PUBLIKASI

**PENGHANTARAN METRONIDAZOLE DENGAN KOMBINASI KITOSAN DAN
NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA DALAM HIDROGEL
MUKOADHESIF**


Oleh:
AGUS STYAWAN
NIM. 1211 11 017

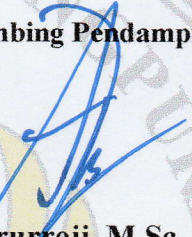
Telah dipertahankan Dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal : 07 Januari 2016

Disetujui,

Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,

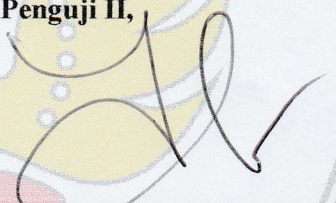

Pratiwi Apridamayanti, M.Sc., Apt.
NIP. 198604182009122009


Andhi Fahrurroji, M.Sc., Apt
NIP. 198105082008011008

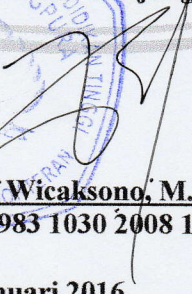
Penguji I,

Penguji II,


Rise Desnita, M.Si., Apt.
NIP. 198112202009122003


Hafrizal Riza, M.Farm., Apt.
NIP. 198304272008121005

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura


dr. Arif Wicaksono, M.Biomed
NIP. 1983 1030 2008 121 002

Lulus tanggal : 07 Januari 2016
No.SK Dekan FK Untan : 6045 /UN22.9/DT/2015
Tanggal : 30 Desember 2015

**PENGHANTARAN METRONIDAZOLE DENGAN KOMBINASI
KITOSAN DAN NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA
DALAM HIDROGEL MUKOADHESIF**

Agus Styawan¹, Pratiwi Apridamayanti¹, Andhi Fahrurroji¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura

Email : Agus.styawan0908@gmail.com

ABSTRAK

Metronidazole merupakan suatu antibiotik yang biasa digunakan dalam mengobati infeksi *Helicobacter pylori*. Metronidazole mempunyai kelarutan yang tinggi dalam asam, untuk mengoptimalkan kelarutan tersebut maka dibuatlah hidrogel mukoadhesif yang dapat mempertahankan waktu tinggal di lambung lebih lama sehingga terapi infeksi *H.pylori* lebih optimal. Tujuan dari penelitian ini adalah mendapatkan formula optimum dari hidrogel dengan kombinasi polimer kitosan dan natrium karboksimetilselulosa yang dapat mengontrol pelepasan metronidazole secara *in vitro*. Metode yang digunakan untuk memprediksi formula optimum adalah desain faktorial dengan program *Design Expert 7.0.0 Trial*. Rancangan formula awal untuk memprediksi formula optimum terdiri dari 4 formula dengan perbandingan polimer kitosan dan natrium karboksimetilselulosa berturut-turut 0,5:1,5; 1,0:1,5; 0,5:3,0; dan 1,0:3,0. Hasil observasi menunjukkan formula optimum dengan perbandingan polimer kitosan dan natrium karboksimetilselulosa sebesar 1,0% (kitosan) dan 3,0% (natrium karboksimetilselulosa), dengan respon untuk kemampuan mengembang sebesar 96,95%; kekuatan mukoadhesif sebesar 0,1911 N/cm²; pelepasan obat sebesar 67,457 %. Berdasarkan uji *independent sampel t-test* pada program SPSS 22 *trial* menjelaskan bahwa formula hasil observasi tidak berbeda signifikan dengan hasil prediksi (*p-value*>0,05). Hasil menunjukkan bahwa metode desain faktorial dapat digunakan untuk menentukan formula optimum dari hidrogel mukoadhesif metronidazole.

Kata kunci : Metronidazole, Kitosan, Natrium Karboksimetilselulosa, Hidrogel, Desain Faktorial

DELIVERY OF METRONIDAZOLE USING COMBINATION OF CHITOSAN AND SODIUM CARBOXYMETHYLCELLULOSE IN MUCOADHESIVE HYDROGEL

Agus Styawan¹, Pratiwi Apridamayanti¹, Andhi Fahrurroji¹

¹Pharmacy Department, Faculty of Medicine, Tanjungpura University

Email : Agus.styawan0908@gmail.com

ABSTRACT

Metronidazole is an antibiotic that is commonly used to treat *Helicobacter pylori* infection. Metronidazole has high solubility in acid, in order to optimize the solubility, then mucoadhesive hydrogels were made to maintain the remained time in the stomach longer so that therapy for *H. pylori* infection is more optimal. The purpose of this research is to get the optimum formula of polymer hydrogels with a combination of chitosan and sodium carboxymethylcellulose that can control the release of metronidazole in vitro. The method that is used to predict the optimum formula is a factorial design with Design Expert 7.0.0 Trial program. The design of the initial formula that is used to predict the optimum formula consisted of four formulas with a ratio of the polymer chitosan and sodium carboxymethylcellulose respectively 0.5: 1.5; 1.0: 1.5; 0.5: 3.0; and 1.0: 3.0. The observation result showed the optimum formula by comparison polymer chitosan and sodium carboxymethylcellulose 1.0% (chitosan) and 3.0% (sodium carboxymethylcellulose), with the response to the swelling ratio 96.95%; mucoadhesive strength of 0,1911 N/cm²; drug release content 67,457%. Based on independent sample t-test on SPSS 22 trial programme, the observation result indicated not significantly different with the prediction (p-value > 0,05). Therefore, in this work, the factorial design method can be used to determine the optimum formula of mucoadhesive metronidazole hydrogel.

Keywords: Metronidazole, Chitosan, sodium carboxymethylcellulose, hydrogels, Factorial Designs

1. Pendahuluan

Ulkus peptik merupakan suatu keadaan dimana terjadi kerusakan pada lapisan mukosa, sub-mukosa sampai lapisan otot saluran cerna yang disebabkan oleh adanya peningkatan bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) yang terdapat di

dalam lambung^{1,2}. Di negara berkembang *H. pylori* menginfeksi orang dewasa sebanyak 80-90% dari populasi dan sekitar 60-90% pasien yang mengalami tukak lambung terinfeksi oleh *H. pylori*^{3,4}.

Pengobatan konvensional seperti sediaan tablet dan kapsul dalam mengatasi infeksi *H. pylori*

sering mengalami kegagalan yang disebabkan oleh permeabilitas obat yang kurang baik, kadar obat yang sedikit di dalam lambung dimana sediaan obat yang tepat untuk infeksi *H. pylori* sediaan yang dapat mempertahankan obatnya lebih lama di lambung karena *H. pylori* tinggal dalam sel epitel mukosa lambung⁵.

Metronidazole merupakan salah satu antibiotik yang digunakan untuk mengatasi infeksi *H. pylori*⁶. Metronidazole mempunyai kelarutan yang tinggi pada pH asam, yaitu 30,6 mg/mL pada pH 1 dan kelarutan yang rendah pada pH basa yaitu, 11,6 mg/mL pada pH 7⁷. Untuk memaksimalkan kelarutan metronidazole yang tinggi di lambung dan waktu tinggal di lambung maka dikembangkan sitem penghantaran obat gastroretentif dalam bentuk sediaan hidrogel. Hidrogel dapat meregulasi pelepasan obat melalui perubahan volume gel yang diinduksi oleh lingkungannya seperti kondisi pH, sehingga dapat diterapkan pada penghantaran metronidazole agar terlepas di lambung.

Penelitian menunjukkan bahwa kitosan dan natrium karboksimetilselulosa (*Na CMC*) mempunyai sifat mukoadhesif yang baik. Hidrogel yang dibuat dari kitosan yang dikombinasikan dengan polivinilpiridon dan asam poliakrilad ternyata dapat memperpanjang waktu tinggal klaritomisin dan dapat

mengontrol pelepasan klaritomisin sehingga terapi infeksi *H. pylori* lebih optimal⁸. Metronidazole yang didesain menjadi hidrogel mukoadhesif dapat meningkatkan waktu tinggalnya di lambung sehingga diharapkan terapi infeksi *H. pylori* dapat lebih optimal.

2. Alat dan Bahan

2.1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas (Pyrex[®] iwaki), timbangan analitik (BEL model M254Ai), lemari asam (ESCO model EBC-4A0), *magnetic stirer* (Schott model D-55122 Mainz), pH meter (HANNA tipe HI98107), *micropipet* (Scorex, Acura Manual Model 815.0010Y), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 2450 & Genesys 10s Uv-Vis)

2.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Metronidazole (Wuhan Wuyao Pharmaceutical, *Batch Number*: C04-W103023), kalsium klorida (Merck), kitosan (Biotech Surindo, *Batch Number*: 10A0215.F.HM.CHC), *Na CMC* (Brataco), asam klorida (Merck), natrium klorida (Merck), aquades.

3. Metode

3.1. Cara Kerja

Larutan *Na CMC* dipersiapkan dengan cara melarutkan *Na CMC* dengan akuades dan dilanjutkan dengan melakukan pengadukan dengan *magnetic stirer* pada suhu ruang. Larutan kitosan

dipersiapkan dengan cara melarutkan kitosan dalam asam asetat 1%, setelah itu dilakukan pengadukan dengan *magnetic stirrer* hingga kitosan terlarut sepenuhnya⁹. Sebanyak 250 mg metronidazole dilarutkan dalam 10 mL dapar pH 1,2 kemudian ditambahkan ke dalam larutan *Na CMC* dan diaduk selama 45 menit untuk memfasilitasi penetrasi molekul metronidazole ke dalam larutan *Na CMC*. Selanjutnya larutan *Na CMC* -Metronidazole

diteteskan ke dalam larutan kitosan yang telah mengandung CaCl_2 2% menggunakan *hypodermic syringe* 5mL dan campuran diaduk secara konstan dengan kecepatan 100 rpm untuk membentuk kompleks kitosan–metronidazole–*Na CMC*¹⁰. Hidrogel yang terbentuk kemudian dikeringkan pada suhu kamar. Hidrogel yang telah kering selanjutnya dipersiapkan untuk analisis lebih lanjut.

Tabel 1. Desain Formula Hidrogel Metronidazole

Komposisi	F1	F2	F3	F4
Metronidazole (mg)	250	250	250	250
Kitosan dalam 10 mL larutan asam asetat 1% (mg)	50	100	50	100
Natrium Karboksimetilselulosa dalam 10 mL larutan akuades (mg)	150	150	300	300
Larutan CaCl_2 2% (mL)	10	10	10	10

3.2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum metronidazole dilakukan dalam dapar pH 1,2. Ditimbang metronidazole sebanyak 100 mg kemudian dilarutkan dalam 100 mL dapar pH 1,2 dan diaduk selama 10 menit dengan kecepatan 500 rpm, sehingga diperoleh larutan stok dengan konsentrasi 1000 ppm. Larutan stok kemudian diencerkan menjadi 12 ppm. Larutan stok 12 ppm tersebut kemudian dilakukan *scanning* pada panjang gelombang

200-400 nm terhadap blanko dapar pada spektrofotometer UV-Vis.

3.3. Pembuatan Kurva Baku Metronidazole

Kurva baku metronidazole dibuat dalam dapar pH 1,2. Ditimbang metronidazole sebanyak 100 mg kemudian dilarutkan dalam 100 mL dapar pH 1,2, sehingga diperoleh larutan baku dengan konsentrasi sebanyak 1000 ppm. Larutan baku yang tersebut, kemudian diencerkan menjadi 6, 9, 12, 15, 18 dan 21 ppm. Proses pembuatan seri larutan untuk kurva baku dilakukan repitisi 6x yang

dilakukan dari larutan baku yang tersedia.

3.4. Uji Kemampuan Mengembang

Pengujian kemampuan mengembang hidrogel dilakukan dalam dapar pH 1,2 yang menggambarkan kondisi cairan lambung. Hidrogel yang telah dikeringkan ditimbang ± 5 mg dan ditempatkan dalam larutan dapar pada suhu kamar. Sampel dikeluarkan dari larutan dapar pada interval waktu 1 jam selama 8 jam perendaman. Kelebihan air hidrogel dibersihkan dari permukaan sampel dengan menggunakan kertas saring, kemudian ditimbang bobot hidrogel basah. Rasio pengembangan hidrogel ditentukan dengan persamaan 1¹¹.

$$RS (\%) = \left(\frac{Ws - Wd}{Wd} \right) \times 100\% \dots (1)$$

Keterangan :

Ws : Bobot Hidrogel yang Mengembang

Wd : Bobot Hidrogel Kering

RS : Rasio Mengembang

3.5. Uji Kekuatan Mukoadhesif

Kekuatan mukoadhesif diukur dengan menggunakan modifikasi keseimbangan timbangan. Hidrogel yang diuji ditempatkan pada mukosa usus sapi yang terdapat didalam dapar. Kemudian, pada sisi yang lain tambahkan air perlahan dengan kecepatan 100 tetes per menit. Penambahan air dihentikan saat hidrogel terlepas dari mukosa usus sapi. Berat air yang menyebabkan terlepasnya hidrogel dihitung sebagai berat air (g) yang ditentukan berdasarkan persamaan 2 dan 3¹².

$$DA (N) = \frac{\text{Berat air(g)}}{1000} \times 9,81 \dots (2)$$

$$KM (N/cm^2) = \frac{DA (N)}{LPI (cm^2)} \dots (3)$$

Keterangan : DA = Daya Adhesi

KM = Kekuatan Mukoadhesif

LP = Luas Permukaan Hidrogel

3.6. Uji Pelepasan Obat Secara *In Vitro*

Tiap formula hidrogel metronidazole dilakukan uji pelepasan metronidazole dari polimer hidrogel dengan metode uji disolusi. Digunakan 900 mL larutan dapar pH 1,2 dalam gelas beaker dan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Pengujian dalam medium pH 1,2 dilakukan selama 4 jam. Sampel larutan diambil pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240 dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum metronidazole. Hasil uji disolusi dimasukkan ke dalam persamaan orde nol, orde satu dan Higuchi untuk melihat kinetika reaksi obat serta persamaan Kosmeyer-Peppas untuk melihat mekanisme pelepasan obat^{13,14}.

3.7. Analisis Data

Data dari hasil penelitian dimasukkan dalam program *Design Expert versi 8.0.7.1 trial* untuk memprediksi formula optimum. Analisis kemudian dilanjutkan dengan menggunakan program SPSS 22 *trial* untuk melihat signifikansi antara nilai prediksi dan observasi.

4. Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum metronidazole yaitu 277 nm. Data panjang gelombang maksimum tersebut digunakan untuk membuat kurva baku dalam berbagai konsentrasi sehingga diperoleh persamaan yang akan digunakan untuk menghitung jumlah obat yang dilepaskan setiap satuan waktu tertentu.

4.1. Uji Kemampuan Mengembang

Pengujian kemampuan mengembang hidrogel dilakukan dalam medium dapar pH 1,2 yang menggambarkan kondisi medium lambung tanpa enzim. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui waktu pengembangan yang berkaitan dengan kemampuan hidrogel dalam mengontrol pelepasan obat dari dalam matriks polimernya. Hasil pengujian (gambar 1) menunjukkan bahwa lama pengembangan hidrogel berbanding lurus dengan kemampuan pengembangan hidrogel, semakin lama waktu pengembangan akan meningkatkan persen pengembangan dari hidrogel. Adanya penetrasi air secara bebas ke dalam hidrogel mengakibatkan air memenuhi pori-pori yang terdapat pada hidrogel sehingga akan memperbesar derajat pengembangannya¹⁵. Formula 3 dan 4 menunjukkan bahwa terjadi

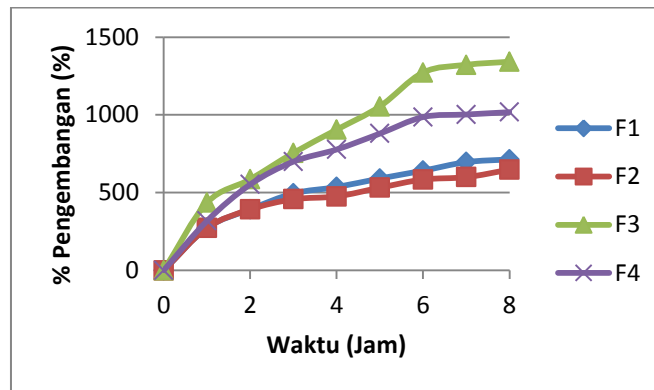
peningkatan yang signifikan pada 3 jam pertama yang selanjutnya diikuti dengan melambatnya pengembangan dan pengembangan stabil setelah pengujian memasuki jam ke-7. Peristiwa ini diawali dengan terjadinya proses hidrasi ke dalam rantai polimer¹⁶. Adanya penetrasi medium asam ke dalam rangka polimer pada waktu awal pengujian yang secara langsung akan mengakibatkan protonisasi gugus amin primer ($-NH_3^+$) pada kitosan sehingga terjadinya gaya tolak-menolak didalam rangka kitosan, muatan positif dari kitosan yang terbentuk dapat menyebabkan melemahnya interaksi dengan gugus karboksil *Na CMC*, hal inilah yang menyebabkan terjadinya pengembangan yang cukup signifikan pada jam ke-3. Persamaan faktorial untuk respon kemampuan mengembang dapat dilihat pada persamaan 4.

$$\text{Kemampuan mengembang} = -0,710 + 3,141 A + 5,791 B - 3,209 A \dots \dots \dots (4)$$

Ket: A = Proporsi Kitosan

B = Proporsi *Na CMC*

Berdasarkan persamaan 4, *Na CMC* mempunyai pengaruh yang lebih besar dalam menurunkan kemampuan mengembang dan interaksi antara kitosan dan *Na CMC* dapat menurunkan kemampuan mengembang hidrogel.



Gambar .1. Grafik Hasil Uji Pengembangan Hidrogel Dalam pH 1,2

4.2. Uji Kekuatan Mukoadhesif

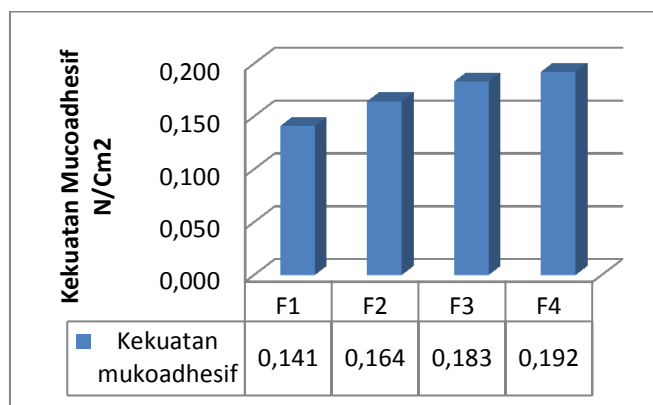
Hasil pengujian memperlihatkan bahwa formula 4 mempunyai kekuatan mukoadhesif paling besar. Berdasarkan gambar 2, memperlihatkan bahwa dengan adanya peningkatan konsentrasi kitosan dan *Na CMC* dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesif. Persamaan faktorial respon kekuatan mukoadhesif dapat dilihat pada persamaan 5.

$$\text{Kekuatan Mukoadhesif} = +0,061 + 0,075 A + 0,037 B - 0,018 AB \dots\dots\dots(5)$$

Ket: A = Proporsi Kitosan
B = Proporsi *Na CMC*

Berdasarkan persamaan 5 menunjukkan bahwa dengan adanya peningkatan konsentrasi kitosan dan *Na CMC* dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesif. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian menggambarkan formula 4 lebih besar kekuatan mukoadhesif daripada formula 1,2 dan 3. Hal

ini terjadi karena kitosan bersifat kationik dan memiliki gugus $-NH_2$ yang mana pada kondisi asam akan terprotonasi membentuk $-NH_3^+$ yang dapat berikatan dengan glikoprotein mukus yang bersifat anionik (asam sialat) serta permukaan sel mukosa yang bermuatan negatif sehingga membentuk ikatan ionik yang kuat. Kitosan juga berikatan hidrogen antara gugus hidrogel pada kitosan dengan senyawa penyusun mukosa lainnya¹⁷. *Na CMC* memiliki gugus $-COO^-$ yang pada suasana asam akan berada dalam bentuk molekul sehingga ikatan yang terjadi antara *Na CMC* dengan komponen mukosa adalah ikatan hidrogen¹⁸. Namun dengan adanya interaksi antara kedua polimer dapat menurunkan kekuatan mukoadhesif. Hal ini disebabkan oleh terbentuknya ikatan gaya elektrostastik antara kitosan dan *Na CMC* yang akan mengurangi ikatan polimer dengan mukosa lambung¹⁹.



Gambar .3. Diagram Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif

4.3. Uji Pelepasan Obat

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pelepasan obat paling tinggi yaitu pada formula 1 sebesar 68,31 % dan paling rendah pada formula 3 sebesar 55,63 % selama 4 jam pengujian. Pelepasan metronidazole dari matriks hidrogel dikendalikan oleh kinetika Higuchi. Hal ini dapat dilihat nilai r^2 pada tabel 2 yang mendekati 1 pada formula 1 sampai formula 4. Kinetika Higuchi menggambarkan bahwa jumlah obat yang terlepas sebanding dengan akar waktu dengan mekanisme pelepasan secara difusi fickian²⁰. Matriks

hidrogel yang digunakan juga termasuk matriks hidrofilik yang dapat mengembang pada medium asam, membentuk lapisan gel yang memungkinkan obat dapat berdifusi keluar melalui lapisan tersebut. Nilai eksponen pelepasan obat (n) pada persamaan Korsmeyer-Peppas menggambarkan mekanisme pelepasan obat yang dialami oleh sediaan tersebut. Tabel 3 memperlihatkan bahwa mekanisme pelepasan obat pada sediaan dikendalikan oleh difusi fick karena nilai $<0,5$.

Tabel 2. Parameter Pelepasan Obat dari Hidrogel ; n=3

Formula	Orde Nol		Orde Satu		Higuchi	
	k (menit ⁻¹)	r^2	k (menit ⁻¹)	r^2	k (menit ⁻¹)	r^2
1	0,154 ± 0,001	0,715 ± 0,034	0,003 ± 0,000	0,641 ± 0,031	3,0050 ± 0,0185	0,8741 ± 0,0257
2	0,864 ± 0,612	0,717 ± 0,093	0,004 ± 0,001	0,545 ± 0,081	3,5562 ± 0,3636	0,8651 ± 0,0766
3	0,169 ± 0,007	0,876 ± 0,035	0,005 ± 0,000	0,753 ± 0,068	3,1390 ± 0,1242	0,9684 ± 0,0199
4	0,203 ± 0,008	0,692 ± 0,031	0,005 ± 0,000	0,756 ± 0,020	3,9887 ± 0,1610	0,8549 ± 0,0278

Keterangan : n=jumlah data; r^2 = koefisien determinasi; k= konstanta pelepasan obat

Persamaan faktorial untuk respon % pelepasan obat ditunjukkan pada persamaan 6.

$$\text{Pelepasan obat} = 97,44536 - 32,88108 A - 17,61726 B + 18,31983 AB \dots \dots \dots (6)$$

Keterangan : A = Proporsi kitosan

B = proporsi Na CMC

Berdasarkan persamaan 6, adanya penurunan konsentrasi kitosan dan *Na CMC* dapat meningkatkan % pelepasan obat, akan tetapi adanya

interaksi kedua polimer tersebut dapat menurunkan % pelepasan obat.

Tabel 3. Hasil Perhitungan Model Pelepasan Berdasarkan Persamaan Kosmeyer peppas; n=3

Formula	Kosmeyer Peppas		
	k (menit ⁻¹)	r ²	n ^b
1	0,0014 ± 0,0000	0,9538 ± 0,0106	0,2226 ± 0,0007
2	0,0021 ± 0,0004	0,8916 ± 0,0619	0,3653 ± 0,0515
3	0,0022 ± 0,0001	0,9736 ± 0,0259	0,3437 ± 0,0072
4	0,0023 ± 0,0001	0,927 ± 0,014	0,4023 ± 0,0000

Keterangan : n=jumlah data; nb=koefisien difusi; r²= koefisien determinasi; k= konstanta pelepasan obat

4.4. Penentuan dan Pengujian Formula Optimum

Data-data hasil pengujian respon kemudian diolah dengan menggunakan program *Desain Expert 7.0.0 Trial*. Program ini akan memprediksikan kombinasi terbaik dari komponen-komponen yang dioptimasi yaitu kitosan dan *Na CMC*. Formula optimum yang disarankan oleh desain adalah kitosan 1% : *Na CMC* 3%. Pengujian parameter formula

hidrogel optimum bertujuan untuk mengetahui apakah hasil parameter uji meliputi kemampuan mengembang, kekuatan mukoadhesif, dan pelepasan obat yang diperoleh sesuai dengan hasil prediksi dari program. Hasil pengujian dan analisis parameter hidrogel optimum dengan perbandingan polimer kitosan – *Na CMC* = 1% : 3% dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4 Hasil Pengujian dan Analisis Parameter Formula Optimum; n=3±SD

Parameter	Hasil Prediksi	95% PI low	95% PI high	Hasil Uji	Signifikansi
Kemampuan Mengembang (%)	96,582	95,42	97,74	96,562 ± 0,047	p>0,05
Kekuatan Mukoadhesif (N/Cm ²)	0,192	0,18	0,20	0,190 ± 0,004	p>0,05
Pelepasan obat (%)	66,672	3,71	4,27	67,457 ± 2,427	p>0,05

Keterangan : n = jumlah data; PI = *prediction interval*

Berdasarkan hasil uji beda menggunakan *independent sample t-test* pada tabel 4. menunjukkan bahwa nilai aktual dan nilai prediksi

dari setiap parameter uji yang dihasilkan oleh formula optimum tidak berbeda signifikan dikarenakan nilai *p-value* > 0,05. Hal ini

mengindikasikan bahwa persamaan yang disarankan oleh program dengan metode desain faktorial dapat memprediksi nilai-nilai yang akan dihasilkan oleh setiap respon pada formula optimum hidrogel.

5. Kesimpulan

Kombinasi antara kitosan dan *Na CMC* dapat mengontrol pelepasan metronidazole dari matriks hidrogel. Formula optimum hidrogel memiliki nilai respon yang tidak berbeda signifikan dengan nilai observasi.

6. Saran

Perlu dilakukan pengujian dengan menggunakan polimer gastroretentif lain sehingga dapat dibandingkan dengan polimer kitosan dan *Na CMC* dalam mengontrol pelepasan metronidazole di lambung.

Daftar Pustaka

1. Aziz. N. Peran Antagonis Reseptor H-2 Dalam Pengobatan Ulkus Peptikum. *Sari Pediatri*. 2002. 3 : 222-266
2. Zhang.Y., Argent.R.H., Letley.D.P., Thomas.R.J. and Atherton.J.C. Tyrosine phosphorylation of CagA from Chinese *Helicobacter pylori* isolates in AGS gastric epithelium cells, *J. Clin. Microbiol*. 2005. 43: 786-790
3. Farida,A., Unita,M., Yulianita,F., Azhar.M.B., Yuwono. Sensitifitas dan Spesifisitas Pemeriksaan *Helicobacter pylori* pada Saliva Penderita Gastritis Kronik dengan PCR. Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Palembang. 2008: 1-14
4. Arora.S., Bisen.G., Budhiraja.R.D. Mucoadhesive and Mucopenetrating Delivery Systems for Eradication of *Helicobacter pylori*. *Asian. J. Pharm*. 2012. 6:18-30
5. Torre PM, Enobakhare Y, Torrado G and Torrado S. Release of amoxicillin from polyionic complexes of chitosan and poly (acrylic acid), study of polymer/polymer and polymer/drug interaction within the network structure. *Biomaterials*. 2003. 24:1499-1506
6. Lacy.Cf., Amstrong L.L., Goldman.M.P., Lance.L.L. Drug Information Handbook. 1st Edition. *American Pharmacist Association*. USA. 2009: 1126-1127
7. Redisuire.C.F., Porta.V., Nunes.D.S.G., Nunes.T.M., Junginger.H.E., Kopp.S., Midha.K.K., Shah.V.P., Stavchansky.J.B., Barend.D.M. Biovairer Monograph for Immediate Release Solid Oral Dosage Form: *Metronidazole*. *J. Pharm. Sci*. 2011. 100: 1618-1627
8. Gupta.A.K., Maurya.S.D., Dhakar.R.C., Singh.R.D. pH-Sensitive Interpenetrating Hydrogel for Eradication of *Helicobacter Pylori*. *Int. J.*

- Pharm. Sci. Nanotech.* 2010. 3: 924-932
9. Abu-Jdayil B, Fara DA. Modification of the Rheological Behaviour of Sodium Alginate by Chitosan and Multivalent Electrolytes. *Ital. J. Food Sci.* 2013. 25 : 196-201.
 10. Santoso.I.L. 2013. Preparasi dan Evaluasi Hidrogel Natrium Diklofenak dengan Kitosan dan Natrium Alginat. *Skripsi.* Universitas Widya Mandala.. 2013 :44-47
 11. He.H. Multifunctional Medican Device Based on pH-Sentitive Hydrogels for Controlled Drug Delivery. *Disertation.* The ohio Universtity. 2006: 57-59
 12. Rajput GC, Majmudar FD, Patel JK, Patel KN., Thakor RS, Patel BP, Rajgor NB. Stomach Spesific Mucoadhesive Tablet as Controlled Drug Delivery System, Review Article. *Int. J. Pharm. Bio Res.* 2010. 1: 30-41.
 13. Lin YH, Liang HF, Chung CK, Chen MC, Sung HW. Physically Crosslinked Alginate/N,O-Carboxymethyl Chitosan Hydrogels with Calcium for Oral Delivery of Protein Drugs. *Biomaterials.* 2005. 26: 2105–2113.
 14. Déat-Lainé E, Valérie H, Ghislain G, Jean-Francois J, Jean-Michel C, Muriel S, Eric B. Efficacy of Mucoadhesivve Hydrogel Microparticles of Whye Protein and Alginate for Oral Insulin Delivery. *Pharm. Res.* 2013. 30: 721-734.
 15. Meng X, Li P, Wei Q, Zhang HX. pH Sensitive Alginate-Chitosan Hydrogel Beads for Carvedilol Delivery. *Pharm Dev Tech.* 2011; 16(1): 22-28.
 16. Hoffman AS. Hydrogels for Biomedical Application, Review Article. *AdvDrug Deliv.* 2002; 43(5):3-12.
 17. Deacon, M. P., Clive J. R., Phillip M. W., Saul J. B. T., Martyn C. D., S. S. (Bob) DAVIS and Stephen E. H 2000. Atomic Force Microscopy Of Gastric Mucin and Chitosan Mucoadhesive Systems. *Biochem. J.* 2000. 348: 557-563
 18. El-Kamel, A.H., Sokar, M.S., Naggar, V.F., and Gamal, S.A . Bioadhesive Controlled Release Metronidazol Vaginal Tablets. *Acta Pharm.* 2002. 52:171-179
 19. El-Kamel, A.H., Sokar, M.S., Naggar, V.F., and Gamal, S.A . Bioadhesive Controlled Release Metronidazol Vaginal Tablets. *Acta Pharm.* 2002(52) 171-179.
 20. Komariah.E. Pengembangan Granul Mukoadhesif Diltiazem Tertahan Di Lambung Menggunakan Eksipien Koproses Karagenan dan Pragelatinasi Pati Singkong Propionat.Tesis.UI.2012.